Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
1930

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Gießen.

Die Hunter'sche Glossitis bei der perniciösen Anaemie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Curt Mayer
aus Ober-Ingelheim a. Rh.

Gießen 1926.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Voit.

BUCHDRUCKEREI GLAGOW, GIESSEN

Es ist eine bekannte und anerkannte Tatsache, daß wir über die Initialsymptome der perniciösen Anaemie immer noch sehr mangelhaft unterrichtet sind. Worin auch die Ursache liegen mag, sicher ist, daß die Krankheit in der Regel schon weit vorgeschritten scheint zu dem Zeitpunkt, wo wir die Diagnose auf perniciöse Anaemie stellen. Meistens sind dann die Zahl der roten Blutkörperchen auf 2—1 Millionen, der Wert des Haemoglobins auf 40—30—20% der Norm gesunken, sodaß wir sehr oft in der Lage sind, schon nur mit Hilfe des äußeren Adspekts, dank der frappanten strohgelben Blässe der Haut und der sichtbaren Schleimhäute, die Diagnose auf perniciöse Anaemie zu stellen. Anamnestisch können wir die gewöhnlichen Beschwerden erfahren, die nicht immer ganz einwandfrei sind, in Bezug auf ihr erstes Auftreten, jedoch betont der Kranke, daß er schon längere Zeit unter anaemischen Beschwerden leidet, wie allgemeine Mattigkeit, Unlustgefühl, Herzklopfen, Atemnot, Schwindel, Verdauungsstörungen usw. Allein in welchem Stadium der Krankheitsentwicklung sich diese Symtome offenbart haben, darüber kann der Patient keine Auskunft geben. Da jedoch das frühzeitige Erkennen der perniciösen Anaemie, wie jeder anderen Krankheit von außerordentlicher Wichtigkeit, besonders in praktisch therapeutischer Hinsicht ist, hat man zu ermitteln gesucht, ob Personen, die an perniciöser oder Bothriocephalusanaemie litten, schon vor dem Auftreten der eklatanten Allgemeinsymptome subjektive Beschwerden hatten, die einen Baustein zum Gefüge der festen Diagnose „perniciöse Anaemie“ liefern konnten.

Damit kommen wir zu dem eigentlichen Thema dieser Abhandlung, die Hunter'sche Glossitis und ihre Bedeutung. Der erste, der darauf aufmerksam machte, daß sich im Frühstadium und im weiteren Verlauf der perniciösen Anaemie Zungen- und Rachenveränderungen geltend machen können, war der Engländer Hunter, dem zu Ehren man ja auch die bemerkenswerten pathologischen Veränderungen im Mund und Rachen „Hunter'sche Glossitis“ genannt hat. Er hat in naher Übereinstimmung mit Schaumann (1) in Hel-

singfors gefunden, daß eine große Anzahl von Patienten mit perniciöser Anaemie längere oder kürzere Zeit an einem periodisch auftretenden lästigen brennenden Gefühl von Wundsein auf der Zunge, besonders ihrer Spitze, im Munde, bisweilen auch im Rachen und am Gaumen gelitten hatten. Hunter hat 1913 an Hand von 150 Fällen von perniciöser Anaemie in der Regel eine „sore tongue", wie er sagt, eine Glossitis diagnostizieren können, eine Erscheinung, die er nie bei anderen Anaemien hatte bemerken können, und der er einen großen diagnostischen Wert beilegte, in der Hauptsache aus dem oben angeführten Grunde, daß es ein bemerkenswertes Frühsymptom sei. Post mortem sind die Zungenveränderungen äußerlich nur noch schwierig zu erkennen. Als Hunter zum ersten Male auf seine Beobachtung aufmerksam machte, beschrieb er sie folgendermaßen: „Infektive vesicle between the epithelium and the substance of tonge with markes neuretic and atrophic changes in the muscle fibres beneath!" Es sollte sich also um neurotrophische Störungen handeln, die sich auf oder in der Zunge abspielen. Ähnliche neuritische Veränderungen, die nicht ohne Einfluß auf trophische Verhältnisse des Magendarmtraktus sind, sollen sich auch gastrointestinal dokumentieren. Hunter steht jetzt auf dem Standpunkt, daß sich in der Schleimhaut des Intestinaltractus ein Gift findet, welches in den Pfortaderkreislauf aufgenommen wird. Als Stütze seiner Theorie führt er an, daß er bei der Untersuchung von 18 Patienten mit perniciöser Anaemie und Glossitiden große Mengen von Eisen in der Leber gefunden habe, während der Eisengehalt der Milz normal war. Diese Auffassung von der Ätiologie der Biermer'schen Anaemie indessen wird von vielen anderen Autoren stark bezweifelt, auf deren Bedenken jedoch ich hier nicht näher eingehen will.

Als Grundlage zur Einführung in das eigentliche Thema darf ich vielleicht noch einmal eine kurze Rekapitulation der in Frage kommenden Anatomie der Zunge geben. Die Schleimhaut der Zunge ist auf der Unterfläche sowohl wie auch an den Seitenflächen dünn und glatt, genau wie diejenige der übrigen Mundhöhle, während der Zungenrücken mit gehorntem Plattenepithel mit Papillae filiformes, von einer Länge von 0,7 bis 3,0 mm (besonders in der Mitte) mit Papillae fungiformes (am Rande der Spitze sowie stellenweise in der Mitte) und mit Papillae vallatae (etwa 15 an der Zahl) weit hinten auf dem Rücken der Zunge versehen ist. Papillae filiformes und fungiformes variieren stark in der Anzahl und machen mittels ihrer Mengenverhältnisse die Zunge proportional ihrer Quantität glatt oder mehr oder weniger höckrig. Das Epithel ist wie alle als Uebergänge der äußeren Haut zu betrachtende Schleimhäute ein mehrschichtiges Plattenepithel. Auf den Papillae filiformes liegt das Epithel dachziegelartig übereinander mit vorspringenden

Spitzen. Die Papillen bestehen aus einem dichten Netz von Fibrillen, die Mukosa ist mit der Zungenmuskulatur dicht vereint. Der vorderste Teil der Zunge ist im Gegensatz zu den anderen Partien frei von submukösem Gewebe, die Mukosa ist jedoch durch festes Bindegewebe mit den Muskeln verbunden. Die Farbe der Zunge ist rosa (vorherrschend die Papillae fungiformes) oder hellweißlich (vorherrschend die Papillae filiformes). Bei Erwachsenen ist die Dicke der Epithelschicht wechselnd, das Epithel der Zunge wird dauernd abgestoßen, jedoch ist die Größe der Epitheldesquamation bei Menschen sehr verschieden, je nach der Schnelligkeit der Schleimhautregeneration. Man spricht von einer „belegten" oder „nicht belegten" Zunge, letztere auch „reine" Zunge genannt. Unter „atrophischer Zunge" wird eine solche verstanden, deren Papillen atrophisch sind, sodaß die Zunge ein glattes, nacktes, spiegelndes Aussehen gewinnt. Umso hervortretender und imponierender ist dieses Bild, als es sich bei solchen atrophischen Zungen immer um „reine" Zungen handelt. Nicht zu verwechseln ist der Begriff „nackte" Zunge mit der ebengenannten Zungenform. Die „nackte Skarlatinazunge" ist ja charakterisiert durch eine große kongestive Hyperaemie mit stark vermehrter Desquamation und das sogenannte „Exanthem" (die lokalisierte Hyperaemie). Die nackte Himbeerzunge der Skarlatinapatienten verdankt ihr Entstehen in erster Linie der starken Desquamation und Schwellung der Papillae fungiformes.

Kehren wir nun nach dieser kleinen Exkursion zu unserem Hauptgebiet, der Hunterschen Glossitis, insbesondere der Hunterschen Zunge, zurück. Arne Faber (8), Kopenhagen, fand 1917 bei 5 Patienten mit echter perniciöser Anaemie 5 reine, atrophische Zungen. In seiner Veröffentlichung über diese und andere Zungenveränderungen klagt er darüber, daß die Literatur über solche Zungenatrophien bisher sehr spärlich ist. Die gewöhnlichen Handbücher geben nicht viele Aufklärungen. Strümpell erwähnt in den älteren Ausgaben seines Lehrbuchs der inneren Krankheiten unter dem Kapitel „Perniciöse Anaemie" nur: die Zunge ist gewöhnlich blaß, glatt und trocken. Erst in den neueren Auflagen schreibt er: kleine, schmerzhafte aphtöse Geschwüre auf der Zungen- und Mundschleimhaut, die sich zuweilen sehr hartnäckig wiederholen. Ausführlicher schon geht Lazarus 1900 in Nothnagels spezieller Pathologie und Therapie in dem Kapitel „Die Anaemie" auf die Zungenveränderungen ein, indem er schreibt, daß die Zunge und die Schleimhaut des weichen Gaumens und der Gingiva bei der progressiven perniciösen Anaemie peinlich empfindlich ist, besonders gegenüber Pflanzensäuren, wie sie z. B. in Weintrauben, Äpfeln, Zitronen enthalten sind. Auf der Zungenspitze, dem Zungenrücken und auf der inneren Seite der Wange sieht man punktförmige bis pfenniggroße, rotbraune, mahagonigefärbte Partien (Schleimhauthaemorrhagien), Er beschreibt ferner ein Erythema bullosum auf der Zunge, ohne der Zungenatrophie Erwähnung zu tun. Eine

Form für die Zungenatrophie ist früher oft erörtert worden, nämlich die sogenannte „Atrophia levis baseos linguae", die von Virchow als ein syphilitisches Symptom beschrieben worden ist. G. Lewin hat die Frage ebenfalls im Nothnagelschen Handbuch an einem großen pathologisch-anatomischen Material untersucht. Er findet bei den meisten Syphilis als Begleiterscheinung. — Jedenfalls war Hunter im Jahre 1913, wie oben schon erwähnt, der einzige Autor, der wirklich auf die Frage der Zungenatrophie näher einging. Er legt das Hauptgewicht auf die klinischen Erscheinungen der Glossitis. Diese äußern sich in überaus lästigem, periodisch auftretendem — analog dem sehr oft in Remissionen sich dokumentierenden Krankheitszustand im allgemeinen — Gefühl von wunder Zunge, am Gaumen und bisweilen Rachen. Die Empfindung wird als äußerst schmerzhaft beschrieben. Zimmermann (2), Gießen, hat Fälle beschrieben, wo es objektiv zu allen möglichen Veränderungen, an der Zunge, am Rachen und am Gaumen gekommen war. Obwohl die Patienten meist unter den oben angeführten Sensationen litten, gab es doch auch Fälle, wo es sich um einfache Rötungen handelte, die auf die Papillenspitzen beschränkt waren, so daß man sie für feinste Blutungen, Ekchimosen, halten konnte. Bei andern sah man glatte, sulzige, aphtenähnliche Efloreszenzen, in deren Bereich man keine Papillen erkennen konnte. Zimmermann ist im Jahre 1917 selbst mit einer Veröffentlichung hervorgetreten, wonach er unter 9 an der Medizinischen Universitätsklinik in Gießen behandelten Patienten mit perniciöser Anaemie regelmäßig diese erwähnten Zungenbefunde teils als Zungensensationen, teils als objektiv nachweisbare Zungenveränderung gefunden hat. In vier von diesen Fällen bestanden die Veränderungen schon, ehe die Patienten über allgemeine Beschwerden klagten, was von Zimmermann selbstverständlich als überaus wichtig und praktisch verwertbar angesehen wurde. Hatte man doch endlich ein einigermaßen geltendes Symptom, das man zur Frühdiagnose verwerten konnte. Jedoch muß ich hier hervorheben, daß die Hunter'schen Zungenveränderungen keineswegs als Vorläufer einer perniciösen Anaemie anzusehen sind, sondern lediglich als frühe subjektive Zeichen einer klinisch bereits nachweisbaren echten Biermer'schen Anaemie. Ich habe in einer Abhandlung von Prof. Nägeli (3), Tübingen, eine Krankengeschichte gefunden, die ich nicht umhin kann, an dieser Stelle im Auszug mitzuteilen, weil sie geradezu typisch dafür ist, wie früh die Zungenveränderungen und

-sensationen schon eintreten können, ohne daß ein schweres Krankheitsbild schon vorhanden zu sein braucht.

Frau R. S., 48 Jahre alt, kommt am 2. VI. 1917 nur wegen Bläschen und Brennen auf der Zunge, was etwa seit 1/4 Jahr besteht. Der Arzt konnte ihr bisher nicht helfen. Leichte Gewichtsabnahme. Unerklärliche leichte Durchfälle (!).

Befund: Aussehen sehr gut, ganz rote Lippen, Zunge, Wangen, Ohren absolut nicht blaß, aber leicht gelblicher Schein in der Gesichtsfarbe (Altersveränderung?), Schleimhäute sehr gut durchblutet. Zunge: Vorne links fast pfennigstückgroße, rote, unebene Wunde, mit geröteten erhabenen Papillen, am Rande der Zunge rechts kleine Bläschen, eines zerfallen. Lunge: Ohne Befund. Nirgends Lympfdrüsen, kein Nonnensausen. Herz: Normale Grenzen, ruhige Tätigkeit, absolut reine Töne. Leber und Milz nicht fühlbar. Keine Oedeme. Puls normal. Hb 90 %. Gewicht 64,6 kg (2,4 kg Gewichtsabnahme seit 3 Wochen). Urin: Eiweiß-, Zucker-, Diazo-Benzaldehydreaktion: Andeutung. Blutausstrich: Ganz auffällige Anisocytose für 90 % Hb und sehr erhebliche Zahl von Megalocyten, alle Zellen sehr stark gefärbt, ausgenommen einige Mikropoikilocyten, basophile Punktierung nie, Polychromasie selten und geringfügig. Leukocyten 7000, Neutroph. 75,8 %, Eos. 0,8 %, Mastz., Übergz. 4,5 %, Lymphz. 18,8 %, Lymphoblasten 0,1 %. Blutplättchen stark vermindert. Lymphocyten alle altkernig. Neutrophile sehr stark segmentierte Kerne. Monocyten auffällig jung strukturierte Kerne und starke Lappung.

5. IV. 1917. Unsere Ausstriche ergeben das Bild der perniciösen Anaemie. Erweiterung der Anamese: Angeblich mit 17 Jahren Bleichsucht, mit Eintritt der Periode (18 Jahre) gesund. Seither nie krank gewesen. Aussehen gut, nur wie die Leute sagen, hier und da etwas gelblich. Appetit immer gut. Bläschen und Brennen an der Zunge seit 1/4 Jahr, deshalb könne sie nicht recht essen. Der Arzt „machte sich nichts daraus". In der Blutzusammensetzung ist gegenüber dem Anfangsbefund keine besondere Änderung eingetreten. Nur scheint die Aniso- und Poikilocytose noch ausgeprägter.

11. V. 1917. Es geht alles gut, nur hat sich, seidem die Tropfen nicht mehr vorhanden sind, neuerdings wieder Brennen auf der Zunge eingestellt. Gewicht 60,6 kg. Das Blutbild ist typisch für perniciöse Anaemie geworden. Rat zur Klinikaufnahme. Dort konnte in der Anamnese die Angabe erhoben werden, daß bereits vor einem Jahr schon einmal etwas Brennen auf der Zunge bestanden habe, welches aber wieder rasch vergangen sei. Neben der allgemein bei der perniciösen Anaemie üblichen Therapie wird die Frau an der Zunge mit Myrrhentinktur behandelt, jedoch ist ein besonderer Rückgang der Zungenbeschwerden nicht zu konstatieren. Allgemeinbefinden etwas besser, normaler Stuhl, ruhige Temperaturkurven.

13. VII. 1917. Nach 10 tägigem Kliniksaufenthalt kommt sie heute wieder, hat inzwischen keine Durchfälle mehr gehabt, stets fest gearbeitet, ist aber doch nicht mehr so voll leistungsfähig wie früher. Saure Speisen und Getränke kann sie nicht recht vertragen. Die Zunge ist gut geblieben. Objektives Aussehen glänzend, rotwangig. Gutdurchblutete Schleimhäute. Keine gelbe Verfärbung der Haut, Zunge ganz ohne Besonderheiten (Remmission). Hb 79 %, Erythrocyten 3 448 000, Färbeindex > 1. Im Blutausstrich ausgesprochene Megalohyperchromocytose, immerhin sehr viel weniger Megalocyten als früher. Anisocytose erheblich, Mikrocyten wenig, Plättchen jetzt sehr reichlich.

Eine äußerst interessante, für die Zungenveränderung sehr charakteristische Krankengeschichte.

Die Beobachtung lehrt, daß bei großer körperlicher Rüstigkeit die Glossitis hier ein Zeichen der klinisch vollkommenen klar ausgesprochenen perniciösen Anaemie war, daß diese Glossitis aber schon bei einem Hb-Gehalt aufgetreten ist, bei dem gewöhnlich noch garnicht an eine ernste anaemische Erkrankung gedacht wird.

Was die Frage der Regelmäßigkeit der Hunter'schen Zungenveränderungen anbelangt, so divergieren da die Meinungen der Autoren sehr. Nägeli (3) betont das öftere Vorkommen der Glossitis bei der Biermer'schen Anaemie am Anfang und während der Erkrankung. Er weist aber mit Entschiedenheit die Feststellungen Zimmermanns zurück, nach denen dieser bei 9 Patienten 9 Glossitiden sah und führt den regelmäßigen pathologischen Zungenbefund darauf zurück, daß Zimmermann auch schon Bläschen als „Glossitis" bezeichnete, wie solche bei außerordentlich viel Menschen von Zeit zu Zeit ohne erkennbare Ursache auftreten. Nägeli empfiehlt den Begriff Hunter'sche Glossitis nicht allzu stark auszudehnen und kommt zu dem Schluß, daß die geschilderten Zungenbefunde bei einem größeren Teil der perniciös Anaemischen, nicht bei allen Patienten, objektiv und subjektiv festzustellen sind.

Aus einem Material von 35 Fällen, die in den Jahren 1913 bis 1925 in der medizinischen Universitäts-Klinik zu Gießen wegen echter Biermer'scher Anaemie zur Behandlung kamen, habe ich bei Durchsicht der Krankenblätter 21 Fälle von Hunter'scher Glossitis = 60 % aller Fälle feststellen können. Auf den ersten Blick scheint dieses Resultat, besonders wenn man die Veröffentlichungen der bereits angeführten Autoren heranzieht, für ein Diagnostikum als verhältnismäßig niedrig. Wenn man aber überlegt, daß die ersten entsprechenden Feststellungen Hunters und seiner Epigonen erst im Jahre 1913 und später erfolgt sind, daß also um diese Zeit an Zungenveränderungen bei perniciöser Anaemie wenig gedacht wurde, dann muß dieses Ergebnis als relativ hohes, für die Diagnose äußerst schwerwiegendes bezeichnet werden. Dank der Anerkennung, die die Feststellung Hunters gefunden hat, ist die Glossitis bei der perniciösen Anaemie allmählich zu einem der wichtigsten Merkmale geworden, die wir zum Aufbauen der Diagnose besitzen. Je mehr man mit der Zeit gelernt hat, diagnostischen Wert auf die Zungenempfindungen zu legen, umso häufiger werden diese beschrieben. Wenn wir nun dementsprechend nur die letzten 10 Jahre für eine

statistische Erhebung in Betracht ziehen, so ergibt sich für diese Zeitspanne eine weit höhere Prozentzahl der in Frage kommenden Fälle, nämlich annähernd 70%, eine Tatsache, die immerhin für die Diagnose als bedeutungsvoll in Betracht kommt. Mit diesem Wert kommen wir den Pathologen, die entsprechende Untersuchungen an totem Material mikroskopisch-histologisch gemacht haben, und deren Ergebnisse weiter unten zu Worte kommen sollen, ein sehr großes Stück näher. — Ich will nun versuchen, an Hand der in Frage kommenden Fälle der perniciösen Anaemie mit Hilfe meines klinischen Materials eine Übersicht der Art der Zungenveränderungen zu geben. Vorausschicken muß ich eine Eigentümlichkeit dieser Sensationen, daß sie in vereinzelten Fällen rein subjektiv aufgetreten sind, ohne daß die klinische Untersuchung irgendwelche Anzeichen von Entzündungen, geschweige denn von Hypertrophie, Bläschenbildung oder Atrophie hätte nachweisen können. Diese Beobachtung deckt sich mit dem Ergebnis Siegmunds (4) und Dreyfuß (5), die pathologisch-anatomische Untersuchungen mit dem Mikroskop in weitgehendster Weise ausführten. Zu dem Material, das mir zur Verfügung stand, habe ich auch die Fälle gerechnet, bei denen die Patienten bei Erhebung der Anamnese nur Angaben über frühere Zungenbeschwerden machen konnten. Unter den 21 Fällen, die ich zur Bearbeitung habe, finden sich 4 Patienten, bei denen trotz eingehender klinischer Untersuchung der Zunge nicht die geringste Veränderung derselben festgestellt werden konnte. Übereinstimmend haben diese Patienten jedoch erklärt, daß sie zeitweise aus unerklärlicher Ursache heraus ein Brennen oder Gefühl des Wundseins auf der Zungenspitze verspüren, sodaß sie sich streng vor dem Genuß zu warmer oder zu stark gewürzter oder gesäuerter Speisen hüten. Dem Wesen der in Remissionen verlaufenden Krankheit entsprechend sind denn diese Zungensensationen manchmal recht schnell nach einigen Tagen, gelegentlich auch erst nach Wochen verschwunden, ohne eine Spur zu hinterlassen, wie es auch in diesen Fällen der Fall war. Bei Durchsicht der Krankenblätter dieser Patienten ließ sich feststellen, daß die Betreffenden alle erst seit einigen Monaten oder Wochen unter den Erscheinungen der perniciösen Anaemie litten, daß also die Zungenbeschwerden, sofern sie vorhanden sind, im Anfang der Erkrankung durchaus keinen objektiven klinischen Befund abzugeben brauchen. Dies tritt oft erst nach Monaten ein.

Die Veränderung äußert sich in drei Stadien. Das Stadium

eins, imponierend als Erscheinungen einer richtigen Entzündungshyperaemie mit Rötung der befallenen Partien hauptsächlich an dem vorderen Spitzenteil der Zunge dürfte die allmähliche Folge des bereits durchgemachten Prozesses sein, der sich nur subjektiv mehr oder weniger oft in Zungenempfindungen äußert, aber klinisch nicht nachweisbar ist. Die Hauptklage für die Fälle des I. Stadiums ist das Gefühl des Wundseins an der Zunge mit besonderer Beteiligung der Spitzengebiete und der benachbarten Zungenränder. Diese Symptome mit klinischem Befund kamen in meinem Material für 7 Fälle in Betracht, die allerdings teilweise bereits Übergänge zu dem noch zu besprechenden Stadium 2 zeigten. Dieses ist das Stadium der Bläschenbildung. Ein Zustandsbild der Zunge, das begreiflicherweise bei den Patienten besonders beim langwierigen Verweilen der Bläschen trotz arztlicher Behandlung Anlaß zu Klagen gibt. Klinisch imponieren diese Veränderungen als kleine, stecknadelkopfgroße, bläschenförmige Erhebungen, die eine weißlich-schimmernde Farbe haben. Auch diese Veränderungen können, was dem Wesen der ganzen Art der perniciösen Anaemie entspricht und in der Hauptsache auch der Fall ist, nach Tagen andauernder Beschwerden, wieder wie sie gekommen waren, verschwinden, um nach Beendigung der Remission und Aufflackern des ganzen Krankheitsbildes sich wieder zu zeigen. Diese Bläschen, die sich in vielen Fällen wieder zur glatten epithelialen Zungenoberfläche zurückbilden, können in anderen an ihrer Oberfläche zerfallen und dadurch Anlaß zu richtigen Epitheldefekten an der Zungenoberfläche geben. Diese Beobachtung wurde an meinem Material bei drei Hunterschen Glossitiden festgestellt. Man ist geneigt, die beiden ersten Stadien der Zungenveränderungen in Parallele zu setzen mit den beiden ersten Stadien bei einer Verbrennung, bei der man seine Diagnose auf den Grad der Verbrennung von der Tiefe ihrer Wirkung und der damit zusammenhängenden Veränderung der Oberfläche abhängig macht. Wir hätten alsdann das einfache Erythem mit Rötung und leichter Schwellung zu vergleichen mit der Entzündungshyperaemie und dem lästigen Gefühl des Wundseins an der Zunge. Das Stadium 2, die Bläschenbildung, wäre dann unter dem Gesichtspunkt des Stadiums bei der Verbrennung zu betrachten, das besonders durch die Abhebung des Epithels infolge Ansammlung von Serum darunter, also Blasenbildung, charakterisiert ist. Daher ist es auch zu verstehen, daß Lazarus 1900 bereits von

einem Erythema bullosum der Zunge bei der perniciösen Anaemie spricht, freilich ohne das Wesentliche der Erkrankung, den Übergang in das 3. Stadium, das der Atrophie, zu erkennen. Zu ihr führen die dauernden in Remissionen verlaufenden Schübe der Bläschenbildungen, nicht immer, aber ein großer Teil der Hunter'schen Glossitiden endet doch mit „atrophischer" Zunge. Gekennzeichnet durch ihre glatte, aller Papillen, auch am Zungengrund, bare Oberfläche, bietet sie mit ihrer geringen Dicke in den klassischen Formen den Anblick eines nackten, wie polierten Körpers. Bei den Fällen, die zu uns in klinische Behandlung kamen, besaßen von den 21 Erkrankten 7 = 33 % deutlich atrophische Zungen, dem Endstadium der Hunter'schen Glossitis. Es ist natürlich, daß dieser verhältnismäßig hohe Prozentsatz nur in einer Klinik vorkommen konnte, wohin die desolaten Fälle gerne von den praktischen Ärzten nach Versagen der gewöhnlichen Behandlung geschickt werden. Bei vielen Patienten fanden sich Übergänge nach den früheren Stadien, z. T. Bläschen, Epitheldefekte, rhagadenähnliche Krypten, wie es auch die Regel ist, daß getrennt die beschriebenen Veränderungen nur in einem sehr kleinen Teil in reiner Form vorkommen. Vielmehr handelt es sich um ein dauerndes Übergehen vom 1. zum 3. Stadium.

Damit wäre der interne Kliniker zu Worte gekommen, er betrachtet die Hunter'schen Zungenveränderungen nach ihren Symptomen.

Der Pathologe Siegmund (4) in Köln hat nun in eigenen Untersuchungen die Zungenveränderungen anatomisch untersucht. Bei seinem Material handelt es sich um 8 einschlägige Fälle. Die Hunter'sche Glossitis ist, wie Siegmund ausführt, anatomisch ausgezeichnet durch zur Atrophie führende Veränderungen am Epithel und dem submukösen lymphatischen Gewebe, die am Zungengrunde am deutlichsten, aber auch in den übrigen Zungenabschnitten, besonders den Rändern, nachweisbar sind. So führt die Atrophie des Epithels zur Ausbildung einer ganz dünnen Epithellage mit vollständiger Rückbildung der primären und sekundären Papillen. Am Zungengrund erscheint es in schweren Fällen als ganz ebener flacher Saum aus nur 3 bis 4 Zellagen. Hand in Hand mit der Atrophie geht eine Rückbildung des lymphatischen Gewebes vor sich, das vollständig schwinden kann. Lediglich das gefäßhaltige Reticulum mit meist stark geschwellten auffallend hellen und großen Endothelien bleibt übrig. Alle Epithelkrypten bilden sich zurück und geben ihre Beziehung zu Lymphknötchen ganz auf. Zeichen einer „Entzündung" fehlen, jedoch kommt es gelegentlich zur Bildung kleiner Rhagaden und Epitheldefekte mit Sekundärinfektion. Im Prinzip gleichen die Zungenveränderungen ganz den bekannten Degenerationen bei der Atrophie der Magenschleimhaut. Auch im Dünndarm kommt es gelegentlich zur Rückbildung des lymphatischen Gewebes und Atrophie des Ephitels. Zurückzuführen ist dieses gesamte Abhängigkeitsverhältnis

auf die nicht nur sehr innigen anatomischen, sondern auch funktionell-physiologischen Beziehungen zwischen Epithel und lymphadenoiden Gewebe im Bereich des ganzen Verdauungsschlauches. Erinnern wir uns an die Bedeutung der Tonsillen als modifizierte Darmfollikel am Beginn des Darmtraktus. Sie stellen gewissermaßen atavistische Reste von Darmfollikeln dar. Siegmund steht auf dem Standpunkt, daß die Zungenveränderungen immer mit Atrophie der Magenschleimhaut = Achylia gastrica kombiniert sind. Sie finden sich, von einigen Ausnahmen abgesehen, stets bei der perniciösen Anaemie und sind nicht der Ausdruck einer Konstitutionsanomalie, wie Morawitz behauptet, auch nicht das Ergebnis entzündlicher Prozesse im Sinne der Narbenbildung, sondern deuten auf eine Störung der Funktion hin. Sie sind nicht Ursache, sondern Erfolg einer Stoffwechselstörung.

Diese Ausführungen, die von Siegmund (4) in Düsseldorf auf einem Kongreß westdeutscher Pathologen gehalten wurden, waren unabhängig von Beobachtungen von Dreyfuß (5), die dieser in sehr gründlicher Weise in Genf machte.

Nachdem vor ihm Lazarus, Nägeli, Matthes (6), Schaumann, Stern (7), Zimmermann, die Hunter'sche Glossitis als ein gewichtiges Frühsymptom erklärten, z. T. aber gar nicht auf die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Zunge unter dem Mikroskop eingingen, schien es Dreyfuß nicht wertlos zu sein, eine größere Reihe von Zungen an perniciöser Anaemie verstorbener Kranken mikroskopisch zu untersuchen, ferner auch deren Rachen und Speiseröhre, da pathalogisch-anatomische Arbeiten über letztere im Krankheitsververlauf der perniciösen Anaemie überhaupt nie veröffentlicht worden sind, und da Dreyfuß von dem Gedanken getragen wurde, daß bei der so typischen Atrophie der Magenschleimhaut die genaue Kenntnis des vollständigen Verdauungsschlauches zur Ergänzung des Sektionsbildes der perniciösen Anaemie unerläßlich sei. Es wurden von ihm lediglich Fälle mikroskopisch untersucht, bei denen zu Lebzeiten makroskopisch, subjektiv und objektiv, keinerlei pathologische Veränderungen sich manifestiert hatten. Das Ergebnis der histologischen Untersuchungen war ein frappantes. Dreyfuß fand bei der perniciösen Anaemie in der Schleimhaut der Zunge und des Rachens stets eine subchronische Entzündung oft im Zustand akuter Verschlimmerung. Die Entzündungserscheinungen äußern sich in dichten Ansammlungen von Lymphocyten und Plasmazellen mit Vorwiegen der letzteren. Das Bindegewebe ist meist ödematös aufgelockert und zeigt stark geschwollene Fibroblasten. Die Gefäße sind oft in Wucherung begriffen und besitzen Knospen in Form endothelialer Riesenzellen, während die Gefäßwände vergrößerte Endothelauskleidung tragen. Russelkörperchen finden sich in großer Zahl im Gewebe. Die Mastzellen sind ebenfalls bisweilen vermehrt. Ferner sind in den meisten Fällen, auf weiten Strecken oder auch nur in kleineren Partien viele polynukleäre Leukocyten zu sehen, teils in den Gefäßen als Ausdruck einer lokalen Leukocytose, teils gleichmäßig im Bindegewebe verstreut. Die Entzündungserscheinungen reichen im allgemeinen nicht tiefer als das Schleimhautgerüst, senken sich aber bisweilen auch zwischen die stark absondernden Zungenspeicheldrüsen hinab. Muskelatrophie und fibröse Schrumpfung fehlen im allgemeinen (einer der 8 von Dreyfuß untersuchten Fälle zeigt auch dieses Bild, jedoch dürfte die Degeneration auf eine von dem Patienten mit 20 Jahren akquirierte lues zurückzuführen sein). Das Epithel der Zungenschleimhaut ist stellenweise etwas verdickt,

bisweilen in starker Ersatzbildung begriffen (weit hinaufreichende Mitosen). An anderen Orten ist das Epithel verdünnt, oft nekrotisch, in Ablösung begriffen, und kann auf mehr oder minder weite Strecken fehlen, wo es durch fibrinöse Beläge dann ersetzt ist. Auch in der Tiefe des Schleimhautgerüstes finden sich fibrinoide Ausscheidungen und Nekrosen. Dreyfuß fand in zwei Fällen an der Zungenspitze typische Leukoplakie, in einem 3. Fall weniger ausgeprägt. Bakterienfärbungen ergaben keine nennenswerte Befunde, außer einem selbstverständlich zu erwartenden dünnen Belag von Staphylokokken auf der Oberfläche des Epithels. Ein Fall zeigte einen oberflächlichen Soorbelag auf einem leukoplakischen Herd, eine Tatsache, die auch Zimmermann in Gießen bei einem von ihm histologisch untersuchten Präparat hatte konstatieren können. Sicherlich ist aber der Soor für die hochgradigen entzündlichen Veränderungen der Zungenschleimhaut nicht verantwortlich zu machen, da seine Lokalisation viel zu oberflächlich zu sein pflegt, um solche tiefgreifenden Entzündungen zu verursachen. Dreyfuß fand in der Speiseröhre bedeutend weniger starke Entzündungserscheinungen; sie sind mehr chronischer Art und vorwiegend in den oberen Abschnitten anzutreffen. Die Veränderungen klingen gegen den Magen hin allmählich ab und lassen sich weiter unten nur noch in einer lokalen Leukocytose erkennen.

Es ist höchst wichtig, daß diese Veränderungen sich in sämtlichen Untersuchungen fanden, deren Diagnose Biermer'sche Anaemie feststand. Sie übertreffen bei weitem die Entzündungserscheinungen bei sekundären Anaemien und Infektionskrankheiten, was besonders von Nägeli als Beweismaterial — er fand leichtere Zungenveränderungen auch bei einem Fall von Anaemie mit Lebercirrhose — gegen Zimmermann gebraucht wurde, welcher bei 9 Patienten mit echter Biermer'scher Anaemie schon klinisch Hunter'sche Zungenveränderungen nachweisen konnte. Mit Dreyfuß' Beobachtungen hat Zimmermann recht behalten. Die Zungenschleimhautaffektionen bei der perniciösen Anaemie weisen im allgemeinen klinisch einen remittenten Verlauf auf, indem sie zeitweise subjektiv, vielleicht auch faktisch verschwinden, um mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes, d. h. nach Beendigung der Remission und Sinken des Haemoglobinwertes wieder aufzuflammen. In keinem der von Dreyfuß untersuchten Fälle jedoch, die sämtlich bis zum Tode längere Zeit unter klinischer Beobachtung standen, fand sich in der Krankengeschichte ein Vermerk über vorausgegangene Zungenbeschwerden, obwohl stets auf solche geachtet worden war. Demnach steht es fest, daß, ohne dem Patienten immer lästig zu werden, andauernd entzündliche Veränderung in der Zunge als etwas Typisches fortbestehen. So erwies sich die Erwartung mancher Autoren, in erster Linie Hunter, die Zungenveränderung bei der perniciösen Anaemie als wichtiges Initialsymptom zur Sicherung der Diagnose zu sehen, als ungetäuscht.

Über die Pathenogenese der Zungenschleimhauterkrankung bei perniciöser Anaemie gibt es verschiedene Ansichten. Man kann ihnen eine primordiale Rolle zuschreiben als Zeichen für die erste Schädigung des Organismus durch das unbekannte Agens der Erkrankung, wobei man sich die Zunge als Eingangspforte vorzustellen hätte. Andererseits könnte die Mundschleimhaut, wie für so viele andere Gifte, auch für das anzunehmende Perniciosagift den Ausscheidungsort bilden. Für diese zweite Möglichkeit ist die Tatsache zu verwerten, die auch Nägeli (3) hervorhebt, daß man nämlich die Munderkrankungen (wie auch die Magenschleimhautatrophie) sowohl bei der kryptogenetischen perniciösen Anaemie als auch bei der Bothriocephalusanaemie findet. Die Mehrzahl der Autoren neigt heute zur Ansicht, daß die Magenschleimhautatrophie, die der Achylie zugrunde liegt, nicht entzündlicher Genese sei. Es ist nämlich eine verwunderliche Tatsache, daß man bei der Sektion von Perniciosaleichen im Magen immer Entstadien ohne entzündliche Schübe findet. Die Zungen- und Rachenerkrankung weist also im Gegensatz dazu im Sektionsbild einen besonderen Charakter auf. In ihr liegt der einzige sichere und dabei, wie Dreyfuß' Untersuchungen zeigten, ständige entzündliche Prozeß. Jedenfalls hat die Mundhöhle im Verlauf des ganzen Leidens doch eine größere Rolle zu spielen, wie das Hunter ja jetzt betont, sodaß der Gedanke an eine Infektionskrankheit recht nahe tritt, und sich auch nicht so leicht aus dem Felde schlagen läßt. Matthes (6) in Königsberg hat schon 1913 einen infektiösen Ursprung der perniciösen Anaemie für das wahrscheinlichste gehalten, zum Teil auf Grund des familiären Auftretens der Erkrankung, zum Teil aber auch auf Grund von Sektionsbefunden, die das Vorkommen einer Haemolyse im Pfordadergebiet darboten. Meyer (6) Straßburg, erinnerte an die perniciöse Anaemie der Pferde, die man durch Überimpfung des Serums kranker Tiere auf andere übertragen kann. Schon nach 10 Tagen traten anaemische Erscheinungen auf, und auch in den Organen entwickelten sich allmählich dieselben histologischen Veränderungen wie bei den spontan erkrankten Tieren. Es ist aber nicht sicher, ob es sich bei der perniciösen Anaemie der Pferde um den gleichen Prozeß handelt.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Voit für die Überlassung des Themas und seine Hilfe bei der Barbeitung desselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Schaumann, Deutsche medizinische Wochenschrift. 1912. Nr. 26.
2. Zimmermann, Münchner medizinische Wochenschrift. 1917. Nr. 18.
3. Nägeli, Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. 124.
4. Siegmund, Zentralblatt für pathologische Anatomie. Bd. 44.
5. Dreyfuß, Virchow's Archiv. Bd. 251.
6. Matthes, XXX. deutscher Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden 1913. E. Meyer, ebenda.
7. E. Stern, Deutsche medizinische Wochenschrift. 1914. Nr. 30.
8. Arne Faber, Zeitschrift für klinische Medizin. 1917. Bd. 85.

Lebenslauf.

Am 22. September 1902 als Sohn des Weinhändlers M. Mayer zu Ober-Ingelheim am Rhein geboren, besuchte ich bis 1915 die Realschule in meiner Vaterstadt, darnach das Hessiche Realgymnasium zu Mainz, das ich Ostern 1920 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im Wintersemester 1920/21 begann ich meine medizinischen Studien in Gießen, wo ich Ende des Wintersemesters 22/23 mein ärztliches Vorexamen absolvierte. Nachdem ich ein halbes Jahr in Bonn studiert hatte, setzte ich meine Studien in Gießen wieder fort, wo ich bis zu meinem im Wintersemester 25/26 bestandenen medizinischen Staatsexamen verblieb.

Curt Mayer.